

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

9 Janvier 2013

ZINFORO 600 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

B/10 flacons (CIP : 34009 268 184 3 2)

Laboratoire ASTRAZENECA

DCI	ceftaroline
Code ATC (2011)	J01DI02 (céphalosporine injectable)
Motif de l'examen	Inscription
Liste(s) concernée(s)	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« - Infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM) - Pneumonies communautaires (PC) ».

SMR	<ul style="list-style-type: none"> - important dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM) - insuffisant dans le traitement des pneumonies aiguës communautaires (PAC).
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de son activité sur le staphylocoque résistant à la méticilline et d'une efficacité clinique non inférieure à celle de l'association vancomycine/aztréonam chez des patients atteints d'infections cutanées ou des tissus mous de gravité modérée à faible, - d'un profil de tolérance satisfaisant et comparable à celui des céphalosporines injectables actuellement commercialisées, - d'une simplification de traitement (réduction du nombre d'injections et moins de surveillance que la vancomycine), <p>la Commission considère que ZINFORO apporte une <u>amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des « infections compliquées de la peau et des tissus mous ».</u></p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p><u>Dans le traitement des ICPTM</u>, la ceftaroline peut être proposée dans les infections associées aux soins (nosocomiales ou non) non nécrosantes de type cellulites extensives, abcès, plaies ou escarres surinfectées sans notion de colonisation antérieure à pyocyanique. Elle a l'avantage d'être aussi efficace qu'une association d'antibiotique de type vancomycine/aztréonam. En revanche, en cas d'infection des parties molles et/ou cutanée avec nécrose ou de suspicion d'infection à pyocyanique, l'efficacité sera potentiellement moins bonne en raison de la moindre activité <i>In vitro</i> et de l'absence de données cliniques. La ceftaroline n'est pas moins bien tolérée que la vancomycine et ne nécessite pas de surveillance des concentrations plasmatiques et de la fonction rénale.</p> <p><u>Dans le traitement des PAC</u> La ceftaroline n'a pas démontré d'intérêt dans les pneumopathies communautaires en raison :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence de données d'efficacité en cas de pneumopathies à staphylocoque et à <i>S. pneumoniae</i> non sensibles à la pénicilline, - d'un risque de sélection de résistance du à son spectre trop large. <p>En conséquence, la ceftaroline n'a pas de place dans les <u>PAC</u> compte tenu de l'existence d'alternatives thérapeutiques plus simples d'emploi et de spectre plus étroit.</p>
Recommandations	<p>La Commission donne un avis :</p> <ul style="list-style-type: none"> - favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous » - défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « pneumonies aiguë communautaire ».

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	23 août 2012 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière

Classification ATC	2011	
	J	Anti-infectieux généraux à usage systémique
	J01	Antibactériens à usage systémique
	J01D	Autres bêta-lactamines
	J01DI	Autres céphalosporines
	J01DI02	ceftaroline fosamil

02 CONTEXTE

ZINFORO est une nouvelle bêta-lactamine de la famille des céphalosporines, ayant un spectre large incluant :

- les **cocci à Gram+** : *Staphylococcus aureus* (y compris les souches résistantes à la méticilline), *Streptococcus spp*, *S. pneumoniae*,
- les **bactéries à Gram-** : *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*.

ZINFORO est la seule bêta-lactamine active sur *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM).

Il n'a aucune activité sur *Pseudomonas aeruginosa* ou entérobactéries productrices de BLSE/ Enterocoques/*Légionella spp*/*Mycoplasma spp*/*Proteus spp*/*Chlamydomphila spp*.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« ZINFORO est indiqué chez les adultes dans le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP) :

- Infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM)
- Pneumonies communautaires (PC).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens.»

04 POSOLOGIE

« Posologie

Pour le traitement des ICPTM et des PC, la dose recommandée chez les patients âgés de 18 ans ou plus, est de 600 mg administrée toutes les 12 heures par perfusion intraveineuse de 60 minutes. La durée recommandée de traitement des ICPTM est de 5 à 14 jours et la durée recommandée de traitement des PC est de 5 à 7 jours.

Populations particulières

Patients âgés (≥ 65 ans)

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées présentant des valeurs de clairance de la créatinine > 50 ml/min (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale

La dose doit être ajustée lorsque la clairance de la créatinine (ClCr) est ≤ 50 ml/min, comme mentionné ci-dessous (voir rubrique 4.4 et 5.2 du RCP):

Clairance de la créatinine (ml/min)	Schéma posologique	Fréquence
> 30 à ≤ 50	400 mg par voie intraveineuse (sur une période de 60 minutes)	toutes les 12 heures

Il n'existe pas suffisamment de données pour établir des recommandations spécifiques sur une adaptation posologique pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr ≤ 30 ml/min) ou une insuffisance rénale terminale (IRT), y compris pour les patients hémodialysés (voir rubrique 4.4 du RCP).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de ZINFORO chez les enfants nouveau-nés jusqu'à ceux âgés de moins de 18 ans, n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

ZINFORO est administré par perfusion intraveineuse sur une période de 60 minutes (voir rubrique 6.6 du RCP). »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le traitement habituel de ces infections comporte en général des antibiotiques adaptés aux bactéries identifiées ou probables. Il y a de nombreux choix possibles, dépendant des bactéries et de leur niveau de résistance.

05.1 Infections compliquées de la peau et des tissus mous

Les infections compliquées de la peau et des tissus mous sont constituées d'entités cliniques très différentes dont les conditions de survenue, la prise en charge thérapeutique et le pronostic sont variables depuis l'ulcère, les plaies infectées, les abcès, l'érysipèle et les pieds diabétiques aux formes les plus graves de dermohypodermite bactériennes et de fasciites, nécrosantes.

La notion d'infection compliquée fait référence aux recommandations de la Food and Drug Administration¹; celle-ci concerne les infections impliquant les tissus mous profonds ou nécessitant une intervention chirurgicale significative (ulcères infectés, brûlures, abcès majeurs) ou celles associées à une pathologie sous-jacente compliquant la réponse thérapeutique (patients diabétiques, immunodéprimés ou polyvasculaires par exemple). Les infections superficielles, les abcès dans les zones anatomiques comme la région rectale sont également considérées comme des infections compliquées. Ces définitions ont été revues en 2010² pour laisser la place à la notion d'infection aiguë de la peau et des structures cutanées, impliquant une notion de surface cutanée minimale atteinte (rougeur, œdème et ou induration d'une surface minimale de 75 cm²) associée à des signes généraux ou à une atteinte ganglionnaire.

Le caractère de gravité de cette pathologie se situe entre l'érysipèle hospitalisé (mortalité <0,5%) et la fasciite nécrosante, véritable urgence médico-chirurgicale s'accompagnant d'une morbidité et d'une mortalité, importantes (mortalité de l'ordre de 30%).

Le streptocoque et le staphylocoque (résistant ou non à la méticilline) sont les germes les plus fréquemment impliqués. Dans le cas d'une infection nosocomiale, le staphylocoque est le pathogène le plus fréquent, avec une grande fréquence du SARM.

A ce jour, il n'existe pas de recommandation française sur la prise en charge des infections compliquées de la peau et des tissus mous. Une conférence de consensus de la société de pathologie infectieuse de langue française et la société française de dermatologie a été publiée en 2000, mais elle concerne uniquement l'érysipèle et la fasciite nécrosante³ (cf. tableau 1).

La Conférence de consensus de 2000 définit trois types d'atteintes en fonction de l'extension des lésions. Cette classification tient compte de la structure de la peau où l'on rencontre depuis l'extérieur : l'épiderme, le derme, le tissu sous-cutané puis les fascias et les muscles. La classification et la dénomination des lésions cutanées reposent sur le type et la profondeur du tissu atteint. On distingue trois sortes de lésions :

- la dermohypodermite bactérienne (DHB) ou érysipèle (cellulitis pour les anglo-saxons). Il n'existe pas de nécrose et les lésions n'atteignent pas l'aponévrose superficielle ;
- la dermohypodermite bactérienne nécrosante (DHBN) [necrotizing cellulitis], classiquement intitulée « cellulite » par les cliniciens français ; elle associe une nécrose du tissu conjonctif et du tissu adipeux, mais sans atteinte de l'aponévrose superficielle ;
- la fasciite nécrosante (FN) [necrotizing fasciitis] dans laquelle la nécrose dépasse l'aponévrose superficielle avec des atteintes plus ou moins profondes des fascias intermusculaires et des muscles.

¹ Uncomplicated and complicated skin and skin structure infections-developing antimicrobial drugs for treatment-Guidance for Industry – FDA July 1998. Disponible sur : <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/2566dft.pdf>

² Food and Drugs Administration (FDA). Guidance for Industry Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: Developing Drugs for Treatment. Disponible sur : <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071185.pdf>

³ Société de pathologie infectieuse de la langue Française et société Française de dermatologie. Conférence de consensus. Erysipèle et fasciite nécrosante : prise en charge. Méd mal infect 2000 ;30 : 241-5.

Les myonécroses et les gangrènes gazeuses entrent dans le cadre des DHBN ou la FN.

Parmi les trois types d'atteintes infectieuses cutanées et des tissus mous (dermohypodermite bactériennes, dermohypodermite bactériennes nécrosantes et fasciites nécrosantes) seuls les deux derniers (DHBN et FN) sont régulièrement pris en charge en réanimation⁴.

Traitement type des infections staphylococciques

D'une manière générale, quel que soit le type d'infection, le traitement des infections staphylococciques sensibles à la méticilline est le drainage chirurgical, le débridement ou l'incision, accompagnés d'un traitement antibiotique anti-staphylococcique de type pénicilline résistante aux pénicillinases et céphalosporine.

L'émergence des infections causées par des staphylocoques résistant à la méticilline (SARM), nécessite un traitement antibiotique efficace sur ce germe de type glycopeptide (vancomycine, teicoplanine), synergistine (quinupristine-dalfopriline), oxazolidinones (linézolide), Lypopetide Cyclique (daptomycine)⁵. La vancomycine reste encore le traitement de première ligne des infections à SARM, aucun autre agent antimicrobien n'ayant démontré une efficacité supérieure.

Traitement de l'érysipèle

L'érysipèle est une dermo-hypodermite aiguë (non nécrosante) d'origine bactérienne essentiellement due à *Streptococcus pyogenes* (streptocoque bêta-hémolytique du groupe A).

Une hospitalisation est indispensable en cas de signes généraux marqués, de complications locales, d'une comorbidité, du contexte social et d'une absence d'amélioration après 72h de traitement.

Les antibiotiques utilisables en première intention sont toujours les β -lactamines, actives contre *S. pyogenes*. L'amoxicilline et la pénicilline G sont les antibiotiques de référence. En cas d'hospitalisation, le traitement est parentéral. L'obtention de l'apyrexie permet le passage à une antibiothérapie orale jusqu'à disparition des signes locaux, avec une durée totale de traitement comprise entre 10 et 20 jours.

Devant un érysipèle typique, sans signes de gravité, un traitement oral à domicile est possible sous surveillance médicale.

Les alternatives aux β -lactamines, en cas d'allergie, sont les synergistines (pristinamycine), les lincosamides (clindamycine) ou les glycopeptides.

Dermohypodermite bactérienne nécrosante et fasciite nécrosante

Les cellulites aiguës ou fasciites nécrosantes des membres sont habituellement provoquées par des streptocoques A ou autres bêta-hémolytiques (groupe C ou G) : elles peuvent survenir à la suite d'une lésion minime du revêtement cutané par microtraumatisme ou de lésions chroniques (ulcère, intertrigo) et leur extension peut être favorisée par l'administration intempestive d'anti-inflammatoires.

La pénicilline est l'antibiotique de premier choix, associée à un traitement chirurgical de débridement et d'excision des zones nécrotiques. Chez les diabétiques, un antibiotique antistaphylococcique est indiqué. Lors des cellulites post-opératoires, les germes varient en fonction du foyer opératoire. Dans les cellulites abdominales et périnéales, il faut tenir compte de germes anaérobies d'origine digestive et d'entérobactéries. Les gangrènes gazeuses vraies succèdent à une plaie souillée par des *Clostridium* ou de façon apparemment spontanée chez des malades cancéreux ou immunodéprimés. Ces germes restent sensibles à la pénicilline G, mais il peut être utile d'y associer la clindamycine en raison de son effet antitoxinique. Dans tous les cas, le traitement médicochirurgical doit être conduit en urgence⁶.

⁴ Gauzit R. Infections cutanées graves : définitions, caractéristiques cliniques et microbiologiques. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2006; 25 : 967-970.

⁵ Dryden S et al. Skin and soft tissue infection: microbiology and epidemiology. International Journal of Antimicrobial Agents 34, S1 (2009) S2-S7

⁶ BRUN-BUISSON C. Traitement des infections : Infections de la peau et des tissus mous. *IN* : PIERRE GODEAU : TRAITE DE MEDECINE. Paris, Flammarion, Médecine-Sciences, 2004 : 3002-3009.

Tableau 1 : Principales recommandations de traitements antibiotiques dans les infections de la peau et des tissus mous

Infections de la peau et des tissus mous en général	Conférence d'experts : Associations d'antibiotiques ou monothérapie en réanimation chirurgicale et en chirurgie (1999)	Le traitement probabiliste comporte généralement une association antibiotique
Erysipèle	Conférence de consensus Erysipèle et fasciite nécrosante (2000)	Traitement anti - streptococcique Famille des bêta-lactamines Révision du traitement en cas de non amélioration ou aggravation
Dermo-hypodermite bactérienne nécrosante et fasciite nécrosante (DHBN-FN)	Conférence de consensus Erysipèle et fasciite nécrosante (2000)	Urgences médico-chirurgicales Choix du traitement dépend de la localisation : membres et région cervico-faciale : amoxicilline-acide clavulanique (2g x 3/j) + gentamicine ou nétilmicine (5mg/kg/j) Gangrène périnéale communautaire : C3G + métronidazole ou amoxicilline-acide clavulanique + gentamicine ou nétilmicine Gangrène postopératoire : pipéracilline-tazobactam (16g/j) ou imipénem (1g x 3/j) + amikacine (20mg/kg/j) Toujours en association avec un antibiotique actif vis à vis des espèces anaérobies

05.2 Pneumonie aiguë communautaire

La pneumonie aiguë communautaire (PAC) est une infection dont l'agent pathogène est acquis en dehors de l'hôpital. Elle est subdivisée en 4 sous-groupes, selon des critères épidémiologiques et cliniques :

- patient ambulatoire, < 65 ans, sans co-morbidité ;
- patient ambulatoire, >65 ans et/ou avec co-morbidité ;
- patient devant être hospitalisé ;
- patient hospitalisé aux soins intensifs/réanimation.

La gravité de la pneumonie est également établie sur base de données cliniques et paracliniques. L'étiologie et la prise en charge varient suivant le sous-groupe auquel le patient est rattaché.

Le caractère probabiliste de l'antibiothérapie est la règle, en ambulatoire comme en hospitalisation. Il doit être instauré dès le diagnostic porté, idéalement dans les 4 heures. La voie orale doit être privilégiée quand elle est possible. Le patient doit bénéficier d'une réévaluation systématique après 48-72 heures.

Le traitement antibiotique doit prendre en compte :

- les bactéries les plus souvent en cause et/ou responsables d'une mortalité élevée :
 - *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae* en ambulatoire
 - *S. pneumoniae*, *L. pneumophila* pour les PAC sévères
- la moindre sensibilité de *S. pneumoniae* à la pénicilline (choix et posologies des β -lactamines), et surtout la résistance aux macrolides ;
- les facteurs de risque du patient.

En tout état de cause, *Streptococcus pneumoniae* doit systématiquement et prioritairement être pris en compte du fait de la fréquence et de la gravité potentielle de l'infection pneumococcique.

Ce n'est qu'en cas de forme gravissime de pneumonie hospitalisée en réanimation (crachats hémoptoïques, pneumonie nécrosante, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)...) dans un contexte grippal qu'une antibiothérapie « lourde » active sur le SARM et comportant des antibiotiques avec activité anti-toxinique pourra être proposée.

L'antibiothérapie probabiliste recommandée selon les différentes situations cliniques est la suivante (Tableau 2)⁷ :

Tableau 2.1 : Antibiothérapie probabiliste des pneumonies aiguës communautaires (PAC) de l'adulte ambulatoire, sans signe de gravité

	Premier choix <i>privilégier le traitement efficace sur S.pneumoniae</i>	Echec à 48 h
Sujet présumé sain, sans signe de gravité <i>Suspicion pneumocoque (début brutal)</i>	amoxicilline	Macrolide ou FQAP (lévofloxacine) ¹ ou pristinamycine ou télithromycine ² Hospitalisation si deuxième échec
<i>Doute entre pneumocoque et bactéries « atypiques »</i>	amoxicilline	Macrolide ou FQAP ou pristinamycine ou télithromycine ² Hospitalisation si deuxième échec
<i>Suspicion de bactéries « atypiques »³</i>	ou pristinamycine ou télithromycine ²	Hospitalisation/réévaluation diagnostique et thérapeutique**
Sujet avec co-morbidité(s) ou sujets âgés (hors institution) sans signe de gravité [sujet âgé en institution cf ci-dessous]	amoxicilline/acide clavulanique ou FQAP (lévofloxacine) ¹ ou ceftriaxone*	Hospitalisation

* IV, IM ou SC, si voie orale impossible

** Hospitalisation : la pristinamycine et la télithromycine étant actives sur le pneumocoque et les bactéries atypiques, leur échec doit conduire à une réévaluation diagnostique et thérapeutique

⁷ Mise au point : Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. Afssaps – 14 juin 2010. <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Mises-au-point/Antibiotherapie-par-voie-generale-dans-les-infections-respiratoires-basses-de-l-adulte-Mise-au-point>

Tableau 2.2 : Antibiothérapie probabiliste des PAC non graves, hospitalisées (service d'urgence ou de médecine), situation générale

	<u>Premier choix</u>	<u>Echec à 48 h</u>
Arguments en faveur du pneumocoque (pneumocoque fortement suspecté ou documenté)		
Sujet jeune, sujet âgé ou sujet avec co-morbidité(s)	amoxicilline	Réévaluation
Pas d'arguments en faveur du pneumocoque		
	<u>Premier choix</u>	<u>Echec Bêta-lactamines à 48 h</u>
Sujet jeune	amoxicilline	Association à un macrolide ou substitution par FQAP (lévofloxacine) ¹
	ou pristinamycine ou télichromycine ²	Réévaluation
Sujet âgé* Sujet avec co-morbidité(s)	amoxicilline+ acide clavulanique ou céfotaxime ou ceftriaxone ou FQAP PO (lévofloxacine) ¹	Associer à un macrolide ou substitution par FQAP (lévofloxacine) ¹
		Réévaluation

* y compris en institution

¹ « Les fluoroquinolones anti-pneumococciques (FQAP) ne doivent pas être prescrites si le malade a reçu une fluoroquinolone, quelle qu'en soit l'indication, dans les 3 derniers mois. Il est recommandé de les utiliser avec prudence en institution (risque de transmission de souches résistantes) et chez les sujets âgés sous corticothérapie par voie générale (risque accru de tendinopathie). La lévofloxacine a fait la preuve de son efficacité clinique dans les PAC sévères de réanimation et la légionellose, et est à ce titre, la fluoroquinolone respiratoire à utiliser préférentiellement. La moxifloxacine par voie orale et intraveineuse est réservée au traitement des pneumonies communautaires lorsqu'aucun autre antibiotique ne peut être utilisé.

² En comparaison aux autres antibiotiques, la télichromycine est associée à un risque plus élevé de survenue d'effets indésirables graves. Elle est utilisable si l'amoxicilline ou la pristinamycine ne peuvent être prescrite.

³ Suspicion de bactéries atypiques (*Chlamydomphila* (ex *Chlamydiae*), *Mycoplasma*, *Legionella*) si sujet jeune < 40 ans, début progressif, fièvre modérée, contexte épidémiologique, manifestations extra-respiratoires associées.

⁴ Présence de cocci à Gram positif à l'examen direct de l'ECBC et/ou antigénurie du pneumocoque positive et antigénurie de *Legionella* négative ».

Tableau 2.3 : Antibiothérapie probabiliste des PAC graves (Unité de Soins Intensifs ou réanimation)

Sujet jeune, sujet âgé, sujet avec co-morbidité(s)	C3G (céfotaxime IV ou ceftriaxone IV) + macrolide IV ou FQAP (lévofloxacine) ¹
Facteurs de risques de <i>Pseudomonas</i> : bronchectasies, mucoviscidose, antécédents d'exacerbations de BPCO dues à <i>P. aeruginosa</i>	Bêta-lactamine anti- <i>Pseudomonas</i> ² : - pipéracilline/tazobactam - ou céfépime - ou carbapénème ³ : - <i>imipénème/cilastatine</i> - ou <i>méropénème</i> - ou <i>doripénème</i>
	+ aminoside (amikacine ou tobramycine) au maximum 5 jours
	+ antibiotique actif sur les bactéries intracellulaires : macrolide IV ou FQAP IV (lévofloxacine) ¹

Tableau 2.4 : Antibiothérapie probabiliste des PAC, contexte grippal hors réanimation

	<u>Premier choix</u>	<u>Second choix</u>
Pas d'orientation		
<i>Patient ambulatoire</i>	amoxicilline / acide clavulanique	pristinamycine ou télichromycine ⁴
<i>Hospitalisation</i>	amoxicilline / acide clavulanique	pristinamycine ou télichromycine ⁴
<i>Sujet jeune</i>		
<i>Hospitalisation</i>	amoxicilline / acide clavulanique	FQAP (lévofloxacine) ¹
<i>Sujet âgé</i>	ou	
<i>Co-morbidité(s)</i>	C3G* (céfotaxime, ceftriaxone)	
Dans tous les cas, si <i>S. pneumoniae</i> fortement suspecté ou documenté⁵	amoxicilline**	

* C3G (céphalosporines de 3ème génération) : le céfotaxime est à utiliser préférentiellement en raison d'une meilleure activité intrinsèque sur *Staphylococcus*

** Si allergie vraie contre indiquant les Bêta-lactamines : Sujet jeune : pristinamycine ou télichromycine. Co-morbidité(s), forme grave, sujet âgé : FQAP

Tableau 2.5 : Antibiothérapie probabiliste des pneumonies de réanimation, contexte grippal

	<u>Premier choix</u>	<u>Second choix</u>
Cas général	C3G* (céfotaxime) ± macrolide IV ou FQAP (lévofloxacine) ¹	
Pneumonie gravissime	C3G* (céfotaxime)	Désescalade selon documentation, lorsque disponible
Pneumonie nécrosante, Forte présomption de SARM PVL+	+ glycopeptide et clindamycine ou rifampicine ou C3G* (céfotaxime) + linézolide	

*C3G (céphalosporines de 3ème génération) : la ceftriaxone n'est pas recommandée en raison d'une activité intrinsèque insuffisante sur *Staphylococcus*

SARM PVL+ : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline sécréteur de la toxine de Panton Valentine

¹ « Les fluoroquinolones anti-pneumococciques (FQAP) ne doivent pas être prescrites si le malade a reçu une fluoroquinolone, quelle qu'en soit l'indication, dans les 3 derniers mois. Il est recommandé de les utiliser avec prudence en institution (risque de transmission de souches résistantes) et chez les sujets âgés sous corticothérapie par voie générale (risque accru de tendinopathie). La lévofloxacine a fait la preuve de son efficacité clinique dans les PAC sévères de réanimation et la légionellose, et est à ce titre, la fluoroquinolone respiratoire à utiliser préférentiellement. La moxifloxacine par voie orale et intraveineuse est réservée au traitement des pneumonies communautaires lorsqu'aucun autre antibiotique ne peut être utilisé.

² La ceftazidime n'est pas recommandée en raison d'une activité intrinsèque insuffisante sur *S. pneumoniae*.

³ L'ertapénème n'est pas recommandé en raison d'une activité intrinsèque insuffisante sur *P. aeruginosa*.

⁴ En comparaison aux autres antibiotiques, la télichromycine est associée à un risque plus élevé de survenue d'effets indésirables graves. Elle est utilisable si l'amoxicilline ou la pristinamycine ne peuvent être prescrites

⁵ Présence de cocci à Gram positif à l'examen direct de l'ECBC et/ou antigénurie du pneumocoque positive et antigénurie de *Legionella* négative ».

05.3 Besoin de produits nouveaux actifs sur des bactéries résistantes

Pour les cocci aérobies à Gram positif, il existe un besoin thérapeutique, en particulier pour le traitement des infections à entérocoques résistants à la vancomycine (VRE) et à staphylocoques résistants à la méticilline (SARM). De même, pour les bactéries aérobies à Gram négatif, l'émergence de résistance (entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter*) est un problème préoccupant.

A ce jour, pour le traitement des infections à SARM, le besoin thérapeutique est couvert par quelques antibiotiques d'utilisation complexe : glycopeptide (vancomycine, teicoplanine), synergistine (quinupristine-dalfopriline), oxazolidinones (linézolide), Lypopetide Cyclique (daptomycine) ; la vancomycine étant le traitement de référence.

A cet égard, ZINFORO actif au moins *In vitro* sur des germes résistants tels que le SARM, constitue donc une nouvelle option thérapeutique à ce besoin thérapeutique identifié.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

6.1.1 Dans l'indication « Infections compliquées de la peau et des tissus mous »

ZINFORO (ceftaroline) est la première céphalosporine injectable disposant d'une AMM dans le traitement des « infections compliquées de la peau et des tissus mous ».

Les antibiotiques de même indication thérapeutique, de même spectre d'activité antimicrobienne ou de spectre voisin, à usage systémique, recommandés pour le traitement de ces infections sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Antibiotique (DC)	Nom commercial (laboratoire)
Pénicilline sensible aux pénicillinases	
Pénicilline G	EXTENCILLINE (SANOFI AVENTIS France)
Pénicilline V	ORACILLINE (UCB PHARMA S.A.)
Aminopénicilline	
Amoxicilline	Plusieurs présentations
Pénicilline M	
Cloxacilline	ORBENINE (ASTELLAS PHARMA)
Oxacilline	BRISTOPEN (BRISTOL - MYERS SQUIBB)
Aminopénicilline + inhibiteur bêtalactamase	
Amoxicilline+ acide clavulanique	AUGMENTIN (GLAXOSMITHKLINE), CIBLOR (Pierre FABRE MEDICAMENT)
Pipéracilline-Tazobactam	TAZOCILLINE (PFIZER HOLDING France)
Carbapénem	
Imipénem	TIENAM (MSD France)
Apparentés aux macrolides : lincosamides-synergistines	
Pristinamycine	PYOSTACINE (SANOFI AVENTIS France)
Quinupristine-dalfopristine	SYNERCID (MONARCH PHARMACEUTICALS IRELAND)
Clindamycine	DALACINE (PFIZER HOLDING France)
Glycopeptide	
Teicoplanine	TARGOCID (SANOFI AVENTIS France)
Vancomycine	Absence de princeps
Oxazolidinone	
Linézolide	ZYVOXID (PFIZER HOLDING France)
Lipopeptide cyclique	
Daptomycine	CUBICIN (NOVARTIS EUROPHARM LTD)
Tétracycline	
Tygécycline	TYGACIL (PFIZER LTD)

6.1.2 Dans l'indication « pneumonies communautaires »

Les comparateurs de la même classe pharmaco-thérapeutique sont les céphalosporines de 3^{ème} génération (ceftriaxone, cefotaxime) ou 4^{ème} génération (céfépime) injectables recommandées dans le traitement de la pneumonie aiguë communautaires (PAC) dans le cadre d'une hospitalisation.

NOM (DC) <i>Laboratoire</i>	Indication*	Prise en charge
ROCEPHINE (ceftriaxone) et ses génériques Laboratoire ROCHE	infections respiratoires basses, dans les formes sévères, en particulier chez les sujets à risque (sujet âgé, alcoolique, immunodéprimé, tabagique et insuffisant respiratoire...) notamment pour les pneumonies bactériennes (pneumocoque, présumées à bacilles Gram -).	- sécu et col depuis 1984
AXEPIM (céfépime) et ses génériques Laboratoire BMS	infections respiratoires basses communautaires et pneumonies sévères.	- col depuis 1993 - sécu depuis 2007 - commercialisation depuis 1988
CLAFORAN (céfotaxime) et ses génériques Laboratoire SANOFI AVENTIS FRANCE	Infections sévères dues aux germes sensibles au céfotaxime, en particulier les septicémies, les endocardites et les méningites, à l'exclusion de celles à <i>Listeria monocytogenes</i> .	- col depuis 1982 - commercialisation depuis 1988

* ces antibiotiques ont des indications plus larges : seules sont mentionnées les indications incluant la pneumonie communautaire.

Autres comparateurs : antibiotiques de même indication thérapeutique, de même spectre d'activité antimicrobienne ou de spectre voisin, à usage systémique, recommandés pour le traitement de PAC.

Antibiotique (DC)	Nom commercial (laboratoire)
Aminopénicilline	
Amoxicilline	Plusieurs présentations
Aminopénicilline + inhibiteur bêtalactamase	
Amoxicilline+ acide clavulanique	AUGMENTIN (GLAXOSMITHKLINE), CIBLOR (Pierre FABRE MEDICAMENT)
Pipéracilline-Tazobactam	TAZOCILLINE (PFIZER HOLDING France)
Carbapénem	
Imipénem	TIENAM (MSD France)
Fluoroquinolones	
Moxifloxacine	IZILOX (BAYER SANTE)
Lévofloxacine	TAVANIC (SANOFI AVENTIS France)
Macrolides	
Erythromycine	plusieurs présentations
Spiramycine	ROVAMYCINE (SANOFI AVENTIS France)
Josamycine	JOSACINE (ASTELLAS PHARMA)
Roxitromycine	CLARAMID (PFIZER HOLDING France), RULID (SANOFI AVENTIS France)
Clarithromycine	NAXY (CEPHALON France), ZECLAR (ABBOTT FRANCE SA)
Dirithromycine	DYNABAC (ALMIRALL SAS)
Kétolides	
Télithromycine	KETEK (AVENTIS PHARMA SA)
Synergistine	
Pristinamycine	PYOSTACINE (SANOFI AVENTIS France)
Glycopeptide	
Teicoplanine	TARGOCID (SANOFI AVENTIS France)
Vancomycine	Absence de princeps
Oxazolidinone	
Linézolide	ZYVOXID (PFIZER HOLDING France)

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents car aucun antibiotique ne couvre à lui seul l'ensemble des bactéries impliquées dans ses infections.

Dans les ICPTM, ZINFORO est la seule céphalosporine injectable disposant d'une AMM. Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents, en fonction des bactéries identifiées ou probables et de leur niveau de résistance.

Dans les PAC, les comparateurs les plus pertinents sont les céphalosporines injectables (même classe pharmaco-thérapeutique) recommandées dans le traitement des PAC dans le cadre d'une hospitalisation (ceftriaxone, cofotaxim, céfépime). Cependant, ces antibiotiques ne sont pas actifs sur le SARM contrairement à la ceftaroline. En revanche, la ceftaroline n'est pas active sur *Pseudomonas aeruginosa* contrairement au céfépime.

Dans les deux indications, étant donné l'activité de la ceftaroline *In vitro* sur le SARM, les comparateurs les plus pertinents sur ce germe sont les antibiotiques de type glycopeptide (vancomycine, teicoplanine) ou oxazolidinones (linézolide).

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

- Aux Etats Unis, la ceftaroline est commercialisée depuis fin 2010 par les laboratoires Forest sous le nom de TEFLARO.
- Prise en charge dans l'Union Européenne (AMM obtenu le 23 août 2012) : selon le laboratoire, les dossiers de prise en charge sont en cours.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les principales données présentées dans le dossier sont :

- deux études cliniques contrôlées de phase III, versus la vancomycine (\pm aztreonam) dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous (études CANVAS 1 et CANVAS 2)
- deux études cliniques contrôlées de phase III, versus la ceftriaxone dans les pneumonies aiguës communautaires (études FOCUS 1 et FOCUS 2)
- des données de tolérance post-AMM aux USA.

08.1 Efficacité

8.1.1 Dans l'indication « infections compliquées de la peau et des tissus mous »

Le dossier clinique s'appuie sur deux études contrôlées de phase III, de méthodologie identique, comparant l'efficacité et la tolérance de la ceftaroline (IV) versus l'association vancomycine/aztréonam (IV) chez des patients adultes hospitalisés ayant une infection compliquée⁸ de la peau et des tissus mous, nécessitant une antibiothérapie par voie IV pendant au moins 5 jours. Ces deux études ont fait l'objet de publications^{9,10,11,12}.

- Méthodologie des études

Type d'étude	Schéma thérapeutique	Randomisation
Etude P903-06 (CANVAS 1) Etude contrôlée de non-infériorité (seuil delta 10%), randomisée, double aveugle. Lieu : Europe, Asie, Amérique Latine, USA	Ceftaroline IV : 600 mg/12h Vancomycine 1g/12h \pm aztreonam 1g/12h Durée du traitement : 5 à 21j	N =702 Ceftaroline : 353 Comparateur : 349
Etude P903-07 (CANVAS 2) Etude contrôlée de non-infériorité (seuil delta 10%), randomisée, double-aveugle. Lieu : Europe, Asie, Amérique Latine, USA	Ceftaroline IV : 600 mg/12h Vancomycine 1g/12h \pm aztreonam 1g/12h Durée du traitement : 5 à 21j	N = 694 Ceftaroline : 348 Comparateur : 346

⁸ Les critères de complication (selon la FDA) : une infection des tissus mous profonds ou nécessitant une intervention chirurgicale, des lésions pré-existantes de la peau, toute pathologie sous-jacente dont les effets pouvaient affecter la libération du médicament au niveau de la lésion ou pouvaient induire une réponse immunologique ou empêcher la cicatrisation.

⁹ Corey GR, Wilcox MH, Talbot GH et al. CANVAS 1 : the first Phase III, randomized, double blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infection. J Antimicrob Chemother 2010 ;65 (suppl 4) :iv41-51.

¹⁰ Wilcox MH, Corey GR, Talbot GH et al. CANVAS 2 : the second Phase III, randomized, double blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infection. J Antimicrob Chemother 2010 ;65 (suppl 4) :iv53-65.

¹¹ Corey GR, Wilcox M, Talbot GH et al. Integrated analysis of CANVAS1 and 2 : Phase 3, multicentre, randomized, double blind studies to evaluate the safety and efficacy of ceftaroline versus vancomycin plus aztreonam in complicated skin and skin structure infection. Clin Infect Dis 2010;51:641-650

¹² Friedland DH, O'Neal T, Biek D et al. CANVAS 1 and 2 : analysis of clinical response at Day 3 in two phase 3 trials of ceftaroline fosamil versus vancomycin plus aztreonam in treatment of acute bacterial skin and skin structure infections Antimicrob Agents Chemother 2012;56(5):2231-2236

Critères d'inclusion et de non-inclusion

Pour être inclus, les patients devaient être âgés d'au moins 18 ans et avoir une infection compliquée de la peau et des tissus mous (cellulite extensive, abcès majeur, plaie ou ulcère infecté, ou brûlure infectée) et présenter au moins 3 des signes suivants : érythème, chaleur localisée, rénitence, douleur, fièvre (température buccale >38°) ou hypothermie, hyperleucocytose (GB > 10000/mm³) ou > 10% de globules blancs de forme immature dans le sang.

Les critères de non-inclusion comportaient, une infection à germe anaérobie, à *Pseudomonas aeruginosa*, infection entraînant une nécrose rapide, ulcère de décubitus, ulcère du pied diabétique ou de maladie vasculaire périphérique (avec ostéomyélite, amputation prévisible dans les 60 jours ou revascularisation nécessaire dans les 60 jours), gangrène, brûlure du 3^{ème} degré, insuffisance rénale (cl créat < 30 ml/mn).

Critère principal de jugement de l'efficacité : guérison clinique défini comme la « résolution complète des signes et symptômes cliniques dus à l'infection ou amélioration telle qu'un autre traitement antibiotique n'était plus nécessaire ». Ce critère a été évalué 8 à 15 jours après la fin du traitement.

Analyse statistique

- Population en intention de traiter modifiée (mITT) : ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement.
- Population cliniquement évaluable (CE) : population mITT présentant les critères d'inclusion cliniques d'ICPTM et pour lesquels le devenir clinique était connu.
- Population microbiologiquement évaluable (ME) : population CE avec au moins un pathogène identifié (en excluant les infections mono-bactériennes à pyocyaniques ou à anaérobies).

La ceftaroline était considérée comme non-inférieure au traitement comparateur si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les pourcentages de succès clinique de la ceftaroline et du traitement comparateur était supérieure à -10%, dans la population mITT et CE.

• Résultats

Les caractéristiques démographiques et médicales étaient similaires dans les différents groupes de traitement. L'âge médian des patients était de 48 ans et 63% étaient des hommes.

L'infection la plus fréquente chez les patients traités par ceftaroline et vancomycine était la dermohypodermite non nécrosante (35,9% versus 39,9%), suivie par les abcès (34,3% versus 34,2%), les infections de plaie (14,7% versus 12,0%), l'ulcère infecté (7,8% versus 7,6%) et les brûlures infectées (3,8% versus 3,2%).

Le pourcentage de patients ayant un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS)¹³ a été de 22,4% versus 23,8%.

Les principaux facteurs de co-morbidité ont été le diabète (17,6% versus 17,5%) et une maladie vasculaire périphérique (13,4% versus 13,6%).

La durée moyenne de l'antibiothérapie a été comparable dans les 2 études et comprise entre 7 et 8 jours. Moins de 40% des patients ont reçu de l'aztreonam pendant 5 jours et plus.

Le staphylocoque doré a été le germe le plus fréquemment isolé et la majorité des infections ont été monomicrobiennes (Tableau 3).

¹³ Le SIRS était défini par la présence d'au moins 2 des symptômes suivants : Température < 36° ou > 38°, Rythme cardiaque > 90/mn, Rythme respiratoire > 20/mn ou PaCO₂ < 32 mm Hg aux gaz du sang, GB < 4000/mm³ ou plus de 10% de formes immatures.

Tableau 3 : Germes les plus fréquemment isolés (Population MITT)

Organisme	Etude CANVAS 1		Etude CANVAS 2	
	Ceftaroline N=271	Vancomycine ± aztreonam N=263	Ceftaroline N=269	Vancomycine ± aztreonam N=259
Gram-positif aérobies n (%)	245 (90,4)	244 (92,8)	244 (90,7)	241 (93,1)
<i>Staphylococcus aureus</i> *	199 (73,4)	20 (76,0)	226 (84)	209 (80,7)
SASM	108 (39,9)	120 (45,6)	137 (50,9)	138 (53,3)
SARM	93 (34,3)	80 (30,4)	86 (32,0)	71 (27,4)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	25 (9,2)	34 (12,9)	38 (14,1)	28 (10,8)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	17 (6,3)	15 (5,7)	10 (3,7)	6 (2,3)
<i>Enterococcus faecalis</i>	17 (6,3)	14 (5,3)	11 (4,1)	14 (5,4)
Gram-négatif aérobies n (%)	57 (21,0)	63 (24,0)	51 (19,0)	48 (18,5)
<i>Escherichia coli</i>	10 (3,7)	15 (5,7)	13 (4,8)	6 (2,3)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11 (4,1)	11 (4,2)	7 (2,6)	8 (3,1)
<i>Proteus mirabilis</i>	10 (3,7)	12 (4,6)	6 (2,2)	11 (4,2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11 (4,1)	13 (4,9)	14 (5,2)	12 (4,6)

*SASM = *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline

*SARM = *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

Les résultats sur le critère principal de jugement sont présentés dans le tableau 4. La non-infériorité a été démontrée dans les différentes études aux seuils prédéfinis (borne inférieure de l'IC de la différence > -10%), dans la population MITT et CE.

Tableau 4 : Succès clinique à la fin du traitement (critère principal de jugement)

	Ceftaroline	Vancomycine ± aztreonam	Différence [IC 95%]
Etude CANVAS 1			
Population MITT, n/N (%)	304/351 (86,6)	297/347 (85,6)	1 [-4,2 ; 6,2]
Population CE, n/N (%)	288/316 (91,1)	280/300 (93,3)	-2,2 [-6,6 ; 2,1]
Population ME, n/N (%)	224/244 (91,8)	210/227 (92,5)	-0,7 [-5,7 ; 4,4]
Etude CANVAS 2			
Population MITT, n/N (%)	291/342 (85,1)	289/338 (85,5)	-0,4 [-5,8 ; 5,0]
Population CE, n/N (%)	271/294 (92,2)	269/292 (92,1)	0,1 [-4,4 ; 4,5]
Population ME, n/N (%)	208/224 (92,9)	208/219 (95,0)	-2,1 [-6,9 ; 2,5]

Succès clinique par souche identifiée : les pourcentages de succès clinique ont été du même ordre selon les études ; cependant les effectifs considérés par souche identifiée sont assez faibles pour permettre une interprétation robuste des résultats, en particulier pour le SARM, le streptocoque et les bactéries à Gram négatif (Tableau 5).

Tableau 5 : Succès clinique par souches identifiées (population ME)

Organisme	Etude CANVAS 1		Etude CANVAS 2	
	Ceftaroline n/N (%)	Vancomycine ± aztreonam n/N (%)	Ceftaroline n/N (%)	Vancomycine ± aztreonam n/N (%)
Gram-positif aérobies n (%)	178/190 (93,7)	162/172 (94,2)	170/181 (93,9)	168/178 (94,4)
<i>Staphylococcus aureus</i>	170/183 (92,9)	164/173 (94,8)	182/195 (93,3)	172/183 (94)
SASM	94/103 (91,3)	106/112 (94,6)	118/125 (94,4)	119/129 (94,4)
SARM	78/82 (95,1)	59/62 (95,2)	64/70 (91,4)	56/60 (93,3)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	24/24	32/32	32/32	24/26
Monomicrobien G+	151/162 (93,2)	125/135 (92,6)	134/142 (94,4)	142/152 (93,4)
Gram négatif aérobies n (%)	14/18	15/15	14/16	9/9
Monomicrobien G-	10/14	11/11	13/14	9/9

8.1.2 Dans l'indication « pneumonies communautaires »

Le dossier clinique s'appuie sur deux études contrôlées de phase III, de méthodologie identique, ayant comparé l'efficacité et la tolérance de la ceftaroline (IV) versus ceftriaxone (IV) chez des patients adultes atteints d'une pneumonie aiguë communautaire (PAC) nécessitant une hospitalisation et un traitement antibiotique par voie IV. Ces deux études ont fait l'objet de publications^{14,15,16}.

- Méthodologie des études

Type d'étude	Schéma thérapeutique	Randomisation
Etude P903-08 (FOCUS 1) Etude contrôlée de non-infériorité (seuil delta 10%), randomisée, double-aveugle. Lieu : Asie, Europe, Afrique du sud, Amérique latine, Amérique du Nord	Ceftaroline IV : 600 mg/12h* Ceftriaxone IV (1g/24h)* Durée du traitement : 5 à 7j	N = 614 Ceftaroline : 305 Ceftriaxone : 309
Etude P903-09 (FOCUS 2) Etude contrôlée de non-infériorité (seuil delta 10%), randomisée, double-aveugle. Lieu : Asie, Europe, Amérique latine	Ceftaroline IV : 600 mg/12h Ceftriaxone IV (1g/24) Durée du traitement : 5 à 7j	N = 627 Ceftaroline : 317 Ceftriaxone : 310

*+ **Clarithromycine** per os (2 doses à J1), en traitement adjuvant, pour une infection possible à germe atypique. Si l'infection par un organisme atypique (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella spp.*) était confirmée ou suspectée, le sujet n'était pas éligible à l'étude.

Critères d'inclusion et de non inclusion

Les patients inclus devaient être âgés d'au moins 18 ans et avoir une pneumonie communautaire bactérienne correspondant à une classification de PORT (FINE)¹⁷ III ou IV et dont le diagnostic était confirmé par la radiographie.

Les critères de non-inclusion comprenaient notamment, les patients ayant une PAC peu grave (PORT I ou II) ou gravissime (PORT V), une PAC traitée en ambulatoire avec un antibiotique *per os*, un empyème pleural, une PAC due à un germe atypique, une pathologie concomitante entraînant une espérance de vie inférieure à 3 mois.

¹⁴ File TM, Low DE, Eckburg PB et al. FOCUS 1 : a randomized, double blind multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. J Antimicrob Chemother 2011 ;66 (suppl 3) :iii19-32.

¹⁵ Low DE, File TM, Eckburg PB et al. FOCUS 2 : a randomized, double blind multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. J Antimicrob Chemother 2011 ;66 (suppl 3) :iii33-44.

¹⁶ File TM, Low DE, Eckburg PB et al. Integrated Analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: Randomized, Doubled-Blinded, Multicenter Phase 3 Trials of the Efficacy and Safety of Ceftaroline Fosamil versus Ceftriaxone in Patients with Community-Acquired Pneumonia. Clin Inf Diseases 2010; 51(12):1395–1405

¹⁷ Sévérité de la pneumonie selon le score de Fine (PSI) : **Recommandations** : Classes I-II : ambulatoire ; Classe III : observation ; Classes IV-V : hospitalisation.

Critère principal de jugement de l'efficacité : Guérison clinique définie par la « résolution complète des signes et symptômes cliniques dus à l'infection ou amélioration telle qu'un autre traitement antibiotique n'était plus nécessaire ». Ce critère a été évalué 8 à 15 jours après la fin du traitement.

Analyse statistique

- Population en intention de traiter modifiée (MITT) : ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement.
- Population MITTE : ensemble des patients MITT ayant une pneumonie avec un score de PORT III ou IV.
- Population cliniquement évaluable (CE) : population MITTE présentant les critères d'inclusion cliniques de PC et pour lesquels le devenir clinique était connu.
- Population microbiologiquement évaluable (ME) : population CE avec au moins un pathogène identifié.

La ceftaroline était considérée comme non inférieure au traitement comparateur si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les pourcentage de succès clinique de la ceftaroline et du traitement comparateur était supérieure à -10%, dans la population MITTE et CE.

- Résultats

Les principales caractéristiques démographiques et médicales étaient similaires dans les différents groupes de traitement dans les 2 études.

L'âge moyen des patients était de 61 ans (63% hommes) et environ 22% des patients était âgés de plus de 75 ans.

Le pourcentage de patients avec une pathologie pulmonaire sous-jacente (BPCO, dilatation des bronches, fibrose...) était de 27,6% pour le groupe ceftaroline et 25,7% pour le groupe ceftriaxone. Le pourcentage de patients avec bactériémie concomitante a été de 4,0% versus 3,5%.

La durée moyenne de l'antibiothérapie a été comparable dans les 2 études (6 jours en moyenne).

Streptococcus pneumoniae a été l'agent pathogène le plus fréquemment isolé et la majorité des souches étaient sensibles à la pénicilline.

Les résultats sur le critère principal de jugement sont présentés dans le tableau 6. La non-infériorité a été démontrée dans les deux études (borne inférieure de l'IC de la différence > -10%).

Tableau 6 : Succès clinique à la fin du traitement (Guérison)

	Groupes de traitement		Différence [IC 95%]
Etude FOCUS 1	Ceftraroline	Ceftriaxone	
Population MITTE, n/N (%)	244/291 (83,8)	233/300 (77,7)	6,2 [-0,2 ; 12,6]
Population CE, n/N (%)	194/224 (86,6)	183/234 (78,2)	8,4 [1,4 ; 15,4]
Population ME, n/N (%)	62/69 (89,9)	56/71 (78,9)	11 [-1,2 ; 23,3]
Etude FOCUS 2	Ceftraroline	Ceftriaxone	
Population MITTE, n/N (%)	235/289 (81,3)	206/273 (75,5)	5,9 [-1,0 ; 12,7]
Population CE, n/N (%)	193/235 (82,1)	166/215 (77,2)	4,9 [-2,5 ; 12,5]
Population ME, n/N (%)	72/85 (84,7)	63/76 (82,9)	1,8 [-9,7 ; 13,7]

Succès clinique par souche identifiée : les pourcentages de succès clinique ont été du même ordre selon les études ; cependant les effectifs considérés par souche identifiée sont assez faibles pour permettre une interprétation robuste des résultats (Tableau 7).

Tableau 7 : Succès clinique par souche identifiée (population ME)

Agents pathogènes identifiés	Etude FOCUS 1		Etude FOCUS 2	
	Ceftriaroline	Ceftriaxone	Ceftriaroline	Ceftriaxone
Gram-positif, n/N (%)	32/36 (88,9)	28/43 (65,1)	45/56 (80,4)	36/54 (66,7)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	21/24	18/27	33/39 (84,6)	23/32(71,9)
<i>S. Pneumoniae multirésistant (MDRSP)</i>	2/2	0/1	2/2	2/8
<i>Staphylococcus aureus</i>	8/10	7/12	10/15	8/15
Gram-négatif, n/N (%)	39/44 (88,6)	37/44 (84,1)	36/46 (78,3)	39/47 (83)
<i>E. Coli</i>	8/8	5/7	2/4	4/6
<i>H. Parainfluenzae</i>	7/8	9/10	9/9	6/8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7/8	3/5	7/7	7/8
<i>Enterobacter cloacae</i>	6/6	6/8	1/1	3/4
<i>H. Influenzae</i>	4/5	7/10	13/15	13/14

08.2 Tolérance/Effets indésirables

Dans les quatre essais cliniques de phase III réalisées dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM) et dans les pneumonies aiguës communautaires (PAC), 1 305 patients adultes ont été traités par ZINFORO (600 mg administrés sur une période de 60 minutes toutes les 12 heures) et 1 301 par les médicaments comparateurs (vancomycine ou ceftriaxone). L'incidence des événements indésirables a été du même ordre (environ 45-47%) dans les différents groupes de traitement dans les deux indications. Les événements indésirables les plus fréquemment observés dans chaque indication sont présentés dans les tableaux 8 et 9. Les arrêts de traitement en raison d'événements indésirables ont été également similaires dans les différents groupes de traitement dans chaque indication (<5%).

Tableau 8 : Evénements indésirables (EI) des études réalisées dans les ICPTM (données groupées des études CANVAS 1 et CANVAS 2)

Type d'EI	ceftaroline N = 692 n(%)	vancomycine ± aztreonam n = 686 n(%)
Nausées	42 (6,1)	31 (4,5)
Céphalées	36 (5,2)	31 (4,5)
Prurit généralisé	13 (1,9)	16 (2,3)
Diarrhée	34 (4,9)	26 (3,8)
Rash	23 (3,3)	18 (2,6)
Prurit	24 (3,5)	57 (8,3)
Vomissement	20 (2,9)	18 (2,6)
Constipation	18 (2,6)	18 (2,6)
Insomnie	17 (2,5)	17 (2,5)
Fièvre	9 (1,3)	16 (2,3)
Erythème	5 (0,7)	17 (2,5)

Tableau 9 : Evénements indésirables (EI) des études réalisées dans les PAC (données groupées des études FOCUS 1 et FOCUS 2)

Type d'EI	ceftaroline N = 613 n(%)	ceftriaxone n = 615 n(%)
Diarrhée	26 (4,2)	16 (2,6)
Nausées	14 (2,3)	14 (2,3)
hypokaliémie	14 (2,3)	15 (2,4)
Céphalées	21 (3,4)	9 (1,5)
Insomnie	19 (3,1)	14 (2,3)
Phlébite	17 (2,8)	13 (2,1)
Hypertension	14 (2,3)	16 (2,6)

Evénement indésirables graves

L'incidence des événements indésirables graves (EIG) a été similaire dans les différents groupes de traitement dans chaque indication, mais plus faible chez les sujets atteints d'ICPTM (ceftaroline 4,3% et vancomycine 4,1%) par rapport ceux atteints de PAC (ceftaroline 11,3% et ceftriaxone 11,7%). La plupart de ces événements ont été considérés comme non liés aux médicaments à l'étude.

Dans les ICPTM, sept sujets (4 dans le groupe ceftaroline) ont eu des EIG considérés comme liés aux médicaments étudiés, et dans six cas, il y a eu un arrêt prématuré de traitement. Dans le groupe ceftaroline, il s'agissait d'un choc anaphylactique, réaction anaphylactoïde, hypersensibilité et colite à *Clostridium difficile*. Les deux cas survenus dans le groupe vancomycine étaient une hypersensibilité et une insuffisance rénale aiguë.

Dans les PAC les EIG les plus fréquents ont été d'ordre respiratoire (9 cas dans chaque groupe) ; il s'agissait d'une aggravation ou rechute de la PAC ou apparition d'une pneumonie nosocomiale et aucun n'a été considéré par l'investigateur comme lié aux médicaments à l'étude. Cependant, il y a eu 9 sujets (3 ceftaroline) avec des EIG considérés comme liés aux médicaments, dont 4 (1 ceftaroline) ayant conduit à l'arrêt prématuré du médicament à l'étude.

Il y a eu plus de décès dans les études réalisées dans les PAC (ceftaroline 15 [2,4%] et ceftriaxone 12 [2%]) que dans les études réalisées dans les ICPTM (ceftaroline 3 et vancomycine 0), soit au total 18 (1,4%) décès dans le groupe ceftaroline contre 12 (0,9%) pour les comparateurs. Cependant, la majorité de ces décès n'ont pas été considérés comme liés au traitement à l'étude (un décès dans chaque groupe a été considéré comme possiblement lié au médicament à l'étude dans les PAC).

Synthèse des effets indésirables (selon le RCP)

Les effets indésirables les plus fréquents survenant chez au moins 3 % des patients traités par ZINFORO ont été la diarrhée, les céphalées, les nausées et le prurit, et ont été généralement d'une intensité légère ou modérée.

Les effets indésirables suivants (tableau 8) ont été identifiés au cours des essais cliniques menés avec ZINFORO. Les effets indésirables sont classés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les catégories de fréquence sont définies conformément aux conventions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Tableau 8 : Fréquence des réactions indésirables par classe de systèmes d'organes

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations			Colite à <i>Clostridium difficile</i> (voir rubrique 4.4 du RCP)
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie, leucopénie, thrombocytopénie, allongement du taux de prothrombine (TP), allongement du temps de céphaline activée (TCA), augmentation de l'INR (International Normalized Ratio)
Affections du système immunitaire		Éruption cutanée, prurit	Anaphylaxie (voir rubriques 4.3 et 4.4 du RCP), hypersensibilité (par exemple : urticaire, gonflement des lèvres et du visage).
Affections du système nerveux		Céphalées, Sensations vertigineuses	
Affections vasculaires		Phlébite	
Affections gastro-intestinales		Diarrhée, nausées, vomissements, douleur abdominale	
Affections hépatobiliaires		Augmentation des transaminases	
Affections du rein et des voies urinaires			Augmentation de la créatininémie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Pyrexie, réactions au niveau du site de perfusion (érythème, phlébite, douleur)	
Investigations	Positivité du test de Coombs direct (voir rubrique 4.4 du RCP)		

08.3 Données d'utilisation/de prescription

L'expérience clinique post AMM avec la ceftaroline est encore limitée. Aux Etats Unis, la ceftaroline est commercialisée depuis fin 2010 par les laboratoires Forest sous le nom de TEFLARO. Au 17 juin 2011, il y a eu 17 événements indésirables rapportés et le plus fréquent a été le rash (7 observations).

Les événements indésirables rapportés au cours de cette période ne soulèvent pas d'alerte particulière en matière de pharmacovigilance.

08.4 Résumé & discussion

Dans l'indication « infections compliquées¹⁸ de la peau et des tissus mous (ICPTM) », la ceftaroline [ZINFORO] (600 mg/12 heures, pendant en moyenne 7 à 8 jours) a été non-inférieure (seuil delta =10%) à la vancomycine 1gx2/j (\pm aztreonam 1gx2/j) dans deux essais randomisés double aveugle (études CANVAS I, N =702 et CANVAS II, N = 694) réalisés chez des patients hospitalisés. Dans la population cliniquement évaluable (patients ayant reçu au moins une dose de ceftaroline et pour lesquels le devenir clinique était connu) les pourcentages de guérison clinique, 8 à 15 jours après l'arrêt du traitement (critère principal) ont été chez les patients traités par ceftaroline versus ceux traités par vancomycine \pm aztreonam de 91,1% versus 93,3% dans un essai et de 92,2% versus 92,1% dans l'autre essai. Dans la population en intention de traiter (mITT, patients ayant reçu au moins une dose de traitement) ces pourcentages de guérison ont été de 86,6% versus 85,6% et de 85,1% versus 85,5%.

¹⁸ Les critères de complication (selon la FDA) : une infection des tissus mous profonds ou nécessitant une intervention chirurgicale, des lésions pré-existantes de la peau, toute pathologie sous-jacente dont les effets pouvaient affecter la libération du médicament au niveau de la lésion ou pouvaient induire une réponse immunologique ou empêcher la cicatrisation.

La pertinence clinique de ces résultats est discutable et leur transposabilité est limitée dans les infections cutanées sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes. En effet,

- D'une part, en termes de germes identifiés à l'inclusion

Les germes étaient essentiellement des staphylocoques (73-84%) et dans seulement environ 30% des staphylocoques résistants à la méticilline (SARM) ce qui limite les conclusions de l'efficacité sur le SARM par rapport au traitement de référence actuel représenté par la vancomycine.

L'efficacité de la ceftaroline sur les bactéries à Gram négatif versus vancomycine/aztréonam n'est pas établie en dehors du fait que les infections à *Pseudomonas aeruginosa* n'ont pas été incluses dans les essais (non efficacité de la ceftaroline sur *Pseudomonas aeruginosa*). En effet, il y a eu très peu (environ 20%) d'infections dues à des bactéries à Gram négatif et moins de 40% des patients ont reçu de l'aztréonam pendant ≥ 5 jours (dont l'intérêt est de couvrir les bactéries à Gram négatif, la vancomycine n'étant pas active sur ces germes); la dose d'aztréonam (1gx2/j) était plus faible que celle recommandée en Europe (1gx3/j ou 2gx2/j).

L'efficacité clinique de la ceftaroline n'est pas établie sur les infections à anaérobies puisqu'elles ont été exclues des études même si ces germes devraient être sensibles à la ceftaroline en l'absence de résistance acquise (données *In vitro*).

- D'autre part en termes de population étudiée

La population comporte essentiellement des infections peu graves (dermohypodermite non nécrosantes 36%, abcès 34%, plaies 15%) et pas d'infections cutanées graves (dermohypodermite nécrosantes dont les fasciites nécrosantes) suspectes d'être dues à un SARM ou de patients immunodéprimés. Les signes généraux d'infection (présence des critères du SRIS¹⁹) n'ont été observés que chez 23% des patients dont très peu étaient bactériémiques.

Dans l'indication « pneumonie aiguë communautaire (PAC) », la ceftaroline (600 mg/12 heures, pendant en moyenne 6 jours) a été non-inférieure (seuil $\Delta=10\%$) à la ceftriaxone IV (1g/j) dans deux essais randomisés double aveugle (études FOCUS I, N= 614 et FOCUS II, N= 627) réalisés chez des patients hospitalisés. Dans la population cliniquement évaluable (patients ayant reçu au moins une dose de ceftaroline et pour lesquels le devenir clinique était connu), les pourcentages de guérison clinique, 8 à 15 jours après l'arrêt du traitement (critère principal) ont été chez les patients traités par ceftaroline versus ceux traités par ceftriaxone de 86,6% vs 78,2% dans un essai et de 82,1% vs 77,2% dans l'autre essai. Dans la population en intention de traiter (MITTE, patients ayant reçu au moins une dose de traitement) ces pourcentages de guérison ont été de 83,8% versus 77,7% et de 81,3% vs 75,5%.

Cependant, la pertinence clinique de ces résultats est discutable et leur transposabilité dans les PAC à *S. pneumoniae* résistants à la pénicilline et/ou graves est très limitée. En effet :

- D'une part, en termes de germes identifiés à l'inclusion

Le peu d'infections dues à des bactéries à Gram négatif (< 50 patients par groupe), ne permet pas de conclure avec un niveau de preuve suffisant sur l'efficacité versus la ceftriaxone.

L'efficacité clinique de la ceftaroline n'est pas établie en cas de PAC due à *S. pneumoniae* résistants à la pénicilline dont très peu ont été incluses dans les essais ou en cas de PAC due à un staphylocoque résistant à la méticilline (aucun SARM inclus, mais germes « sensibles » à la ceftaroline *In vitro*).

- D'autre part, en termes de population étudiée

Seules les PAC peu graves (PORT de classe III –IV)²⁰ ont été évaluées. En effet, n'ont pas été inclus dans les essais les patients immunodéprimés, avec sepsis sévère \pm choc septique, porteurs d'une maladie pulmonaire grave sous-jacente, ayant une PAC grave (PORT de classe V et/ou nécessitant une ventilation assistée ou des soins intensifs).

¹⁹ SRIS défini comme : Température > 38°C ou < 36 °C, Rythme cardiaque > 90 pulsations par minute, Fréquence respiratoire > 20 respirations par minute, Taux de globules blancs $\geq 12\ 000/\text{mm}^3$, ou < 4 000/mm³ ou > 10% par rapport à la norme.

²⁰ Sévérité de la pneumonie selon le score de Fine (PSI) : Recommandations : Classes I-II : ambulatoire ; Classe III : observation; Classes IV-V : hospitalisation.

Tolérance : Globalement, le profil de tolérance de la ceftaroline a été satisfaisant dans les quatre essais. L'incidence des événements indésirables a été du même ordre (environ 45-47%) dans les différents groupes de traitement dans les deux indications. Les événements indésirables les plus fréquents survenant chez au moins 3% des patients traités par la ceftaroline (versus comparateur) ont été les céphalées (5,2% vs 4,5% dans les ICPTM et 3,4% vs 1,5% dans les PAC), les nausées (6,1% vs 4,5% dans les ICPTM), la diarrhée (4,9% vs 3,8% dans les ICPTM et 4,2% vs 2,6% dans les PAC), le prurit (3,5% vs 8,3% dans les ICPTM), le rash (3,3% vs 2,6% dans les ICPTM) et l'insomnie (3,1% vs 2,3% dans les PAC) et ont été généralement d'une intensité légère ou modérée.

Comme pour les autres antibiotiques de la classe des bêta-lactamines, des réactions d'hypersensibilité et des colites associées aux antibactériens (colites à *Clostridium difficile*), graves mais peu fréquentes, ont été observées au cours des essais cliniques (cf. RCP : mises en gardes spéciales et précautions d'emploi).

08.5 Programme d'études

- Essai clinique dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous traitées par ZINFORO 600 mg x 3/jour (NCT01499277).
- Le plan d'investigation pédiatrique mentionne les études cliniques suivantes :
 - Study 3: Multicenter, open-label, sequential, single-dose pharmacokinetic and tolerability study of ceftaroline in pediatric patients from birth to less than 12 years of age, with suspected or confirmed infection.
 - Study 4: Multicenter, randomized, observer-blinded, active controlled study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics and efficacy of ceftaroline versus vancomycin or semi synthetic penicillin with or without aztreonam in pediatric patients with complicated skin and soft tissue infections from 2 months of age to less than 18 years.
 - Study 5: Multicenter, open label study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics and efficacy of ceftaroline plus ampicillin plus optional aminoglycoside in term and pre-term neonates and young infants less than 2 months of age with late onset sepsis.
 - Study 6: Multicenter, randomized, observer-blinded, active controlled study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics and efficacy of ceftaroline versus ceftriaxone in pediatric patients from 2 months of age to less than 18 years of age with community acquired pneumonia.
 - Study 7 : Multicenter, randomized, observer-blinded, active controlled study to evaluate the safety, tolerability, efficacy and pharmacokinetics of ceftaroline versus comparator in pediatric patients with complicated skin and soft tissue infections from 2 months of age to less than 18 years.

09 PLACE DE ZINFORO DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

ZINFORO (ceftaroline) est indiqué dans le traitement des « infections compliquées de la peau et des tissus mous » (ICPTM) et dans le traitement des « pneumonies communautaires (PAC) ».

Il s'agit d'un médicament à prescription hospitalière, ciblant les infections sévères nécessitant une hospitalisation et une antibiothérapie par voie intraveineuse.

Le traitement habituel de ces infections comporte en général des antibiotiques adaptés aux bactéries identifiées ou probables. Il y a de nombreux choix possibles, dépendant des bactéries et de leur niveau de résistance (cf. rubrique 05).

Dans le traitement des ICPTM, la ceftaroline peut être proposée dans les infections associées aux soins (nosocomiales ou non) non nécrosantes de type cellulites extensives, abcès, plaies ou escarres surinfectées sans notion de colonisation antérieure à pyocyanique. Elle a l'avantage d'être aussi efficace qu'une association d'antibiotique de type vancomycine/aztréonam. En revanche, en cas d'infection des parties molles et/ou cutanée avec nécrose ou de suspicion d'infection à pyocyanique, l'efficacité sera potentiellement moins bonne en raison de la moindre activité *In vitro* et de l'absence de données cliniques.

La ceftaroline n'est pas moins bien tolérée que la vancomycine et ne nécessite pas de surveillance des concentrations plasmatiques et de la fonction rénale.

Dans le traitement des PAC

La ceftaroline n'a pas démontré d'intérêt dans les pneumopathies communautaires en raison :

- de l'absence de données d'efficacité en cas de pneumopathies à staphylocoque et à *S. pneumoniae* non sensibles à la pénicilline,
- d'un risque de sélection de résistance du à son spectre trop large.

En conséquence, la ceftaroline n'a pas de place dans les PAC compte tenu de l'existence d'alternatives thérapeutiques plus simples d'emploi et de spectre plus étroit.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

➤ Infections compliquées de la peau et des tissus mous

Les infections compliquées de la peau et des tissus mous sont constituées d'entités cliniques très différentes dont les conditions de survenue, la prise en charge thérapeutique et le pronostic sont variables depuis l'ulcère, les plaies infectées, les abcès, l'érysipèle et les pieds diabétiques jusqu'aux formes les plus graves de dermohypodermes bactériennes et de fasciites nécrosantes.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important dans les infections de gravité modérée. Dans les formes plus graves requérant une hospitalisation en unité de soins intensifs ou réanimation et/ou dues à des bactéries multi-résistantes, le rapport efficacité/effets indésirables reste à préciser.

Il existe des alternatives thérapeutiques, y compris pour les germes multi-résistants.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement de première intention.

Intérêt de Santé Publique Attendu

Le fardeau de santé publique des infections compliquées de la peau et des tissus mous, dans la population des patients relevant d'un traitement par ZINFORO, est faible, compte tenu du nombre vraisemblablement restreint de patients concernés.

Disposer de nouvelles molécules pour faire face à la diffusion de bactéries pathogènes ayant acquis des mécanismes de résistance aux antibiotiques constitue un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de ZINFORO sur la réduction de la morbidité par rapport aux alternatives utilisées en pratique courante. Il serait attendu un impact positif sur la qualité de vie des patients traités, ainsi que sur l'organisation des soins (simplification de la surveillance par rapport à la vancomycine avec moins d'injections notamment). Cependant, en l'absence de données, cet impact n'est pas quantifiable.

La transposabilité des données expérimentales n'est pas assurée, en particulier du fait que les patients présentant une infection à germe anaérobie, à *Pseudomonas aeruginosa*, une infection entraînant une nécrose rapide n'ont pas été inclus dans les études présentées.

ZINFORO ne représente donc pas une réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour ZINFORO dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ZINFORO est important dans le « traitement des infections compliquée de la peau et des tissus mous », sous réserve du respect des mises en gardes et précautions particulières d'emploi.

➤ Pneumonies communautaires

Les affections concernées par cette spécialité engagent le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est mal établi.

La ceftaroline n'a pas de place dans cette indication au regard des alternatives thérapeutiques existantes plus simples d'emploi et de spectre plus étroit, d'autant plus qu'il manque des données sur l'efficacité dans les pneumonies communautaires à SARM et vis-à-vis des souches de *S. pneumoniae* non sensibles à la pénicilline.

Il existe des alternatives thérapeutiques, y compris pour les germes multi-résistants.

Intérêt de Santé Publique Attendu

Le fardeau de santé publique des pneumopathies aiguës communautaires, dans la population des patients relevant d'un traitement par ZINFORO, est faible, compte tenu du nombre vraisemblablement restreint de patients concernés.

Disposer de nouvelles molécules pour faire face à la diffusion de bactéries pathogènes ayant acquis des mécanismes de résistance aux antibiotiques constitue un besoin de santé publique.

Dans les PAC, au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire pour ZINFORO sur la réduction de la morbidité par rapport aux autres thérapeutiques disponibles. Il est attendu un impact négatif sur la qualité de vie des patients traités, ainsi que sur l'organisation des soins (le traitement par ZINFORO nécessitant une hospitalisation avec 2 perfusions intraveineuses par jour et étant plus contraignant que la ceftriaxone par exemple). Cependant, en l'absence de données, cet impact ne peut être quantifié.

La transposabilité des données expérimentales n'est pas assurée, en particulier du fait que les patients atteints de pneumopathies à SARM ont été exclus de l'étude et également du risque à long terme de sélection de résistance en raison du spectre d'activité très large de ZINFORO (il existe des alternatives ayant un spectre plus étroit).

ZINFORO ne représente donc pas une réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour ZINFORO dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ZINFORO est insuffisant dans le « traitement des pneumonies aiguës communautaires » pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives existantes.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

- Infections compliquées de la peau et des tissus mous

Compte tenu :

- de son activité sur le staphylocoque résistant à la méticilline et d'une efficacité clinique non inférieure à celle de l'association vancomycine/aztréonam chez des patients atteints d'infections cutanées ou des tissus mous de gravité modérée à faible ;
- d'un profil de tolérance satisfaisant et comparable à celui des céphalosporines injectables actuellement commercialisées,
- d'une simplification de traitement (réduction du nombre d'injections et moins de surveillance que la vancomycine),

la Commission considère que ZINFORO apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des « infections compliquées de la peau et des tissus mous ».

- Pneumonies communautaires

Sans objet

010.3 Population cible

- Dans l'indication « infections compliquées de la peau et des tissus mous »

Cette indication fait référence à différents types d'infections pour lesquelles l'épidémiologie n'est pas bien connue.

L'incidence estimée de l'érysipèle varie de 10 à 190/100 000 habitants/an, les complications (abcès, toxidermie à la pénicilline, septicémies) étant exceptionnelles. Celle des dermo-hypodermes bactériennes nécrosantes et de fasciites nécrosantes semble être en augmentation (en particulier les formes ou est isolés un streptocoque), mais reste relativement faible (3,5/100 000 aux USA en 2001)²¹.

ZINFORO est un médicament à prescription hospitalière, ciblant les infections nécessitant un traitement par voie parentérale d'au moins 5 jours.

Selon les données de la base nationale PMSI-MCO (ATIH 2011), le nombre de séjours hospitaliers pour « Infections de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané - codes CIM-10 : L00 à L08 » serait de 106 423 pour l'année 2011, dont un quart environ pourrait être constitué de formes dites compliquées (avis d'expert), soit environ 25 000 patients.

En pratique, le nombre de patients susceptibles de recevoir ZINFORO IV sera très restreint compte tenu du pourcentage assez faible de patients qui seraient plus particulièrement éligibles pour ce traitement (patients adultes ayant une ICPTM à germes sensibles à la ceftaroline nécessitant une antibiothérapie par voie IV).

- Dans l'indication pneumonie aiguë communautaire (PAC)

Sans objet

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis :

- **favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous »**
- **défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « pneumonies aiguë communautaire ».**

²¹ Société de pathologie infectieuse de la langue Française et société Française de dermatologie. Conférence de consensus. Erysipèle et fasciite nécrosante : prise en charge. Méd mal infect 2000 ;30 : 241-5.